

UNIVERSITE DE GENEVE
Institut d'anesthésiologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur M. GEMPERLE

ACTION DE L'ETOMIDATE SUR LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine ■

par

Zdravko GAMULIN
■

de

JELSA (Yougoslavie)

Thèse No 3500

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976
■

**ACTION DE L'ETOMIDATE
SUR LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Zdravko GAMULIN

de

JELSA (Yougoslavie)

Thèse No 3500

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Marcel Gemperle, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 27 avril 1976

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3500



Que le professeur Marcel Gemperle trouve ici l'expression de ma vive reconnaissance pour les conseils et l'encouragement qu'il m'a apporté au cours de ce travail.

Ma respectueuse gratitude s'adresse particulièrement au docteur Kaplan Rifat, privat-docent à la Faculté de médecine, qui m'a guidé dans cette étude et aidé efficacement dans l'élaboration de ce mémoire.

Je remercie enfin tous ceux qui ont facilité ces recherches d'une manière ou d'une autre.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Il y a un peu plus de quarante ans que l'induction anesthésique fut assurée pour la première fois par l'injection intraveineuse d'un barbiturique, et c'est probablement le thiopental qui est encore aujourd'hui l'anesthésique intra-veineux le plus employé.

Cependant, certains effets secondaires indésirables ont incité à rechercher d'autres produits capables d'assurer l'induction anesthésique par voie intra-veineuse. C'est ainsi que différents anesthésiques intra-veineux, barbituriques ou non, ont vu le jour, comme le méthohexital (8, 18), le propanidide (8, 12) et l'althésine (16, 17). Chacun de ces produits offre des avantages, mais ne sont pas dénués d'effets secondaires, ni de complications d'importance variable.

L'Etomidate ou R-(+)-ethyl-1-(α -methyl-benzyl)imidazol-5-carboxylate est le dernier agent anesthésique intraveineux, de brève durée d'action, synthétisé par les laboratoires Janssen (11, 14, 15). Selon les premières expérimentations animales, le produit est capable d'induire un sommeil anesthésique pour quelques minutes et ceci sans entraîner d'importants effets secondaires respiratoires et cardio-vasculaires (10, 11, 19). Les investigations préliminaires chez l'homme semblent confirmer l'absence d'effets secondaires respiratoire et cardio-vasculaire importants du produit (2, 3, 4, 7, 13).

Au cours de la présente investigation clinique, nous avons recherché à apprécier les qualités anesthésiques de l'Etomidate, avec une étude plus particulière des effets cardio-vasculaires du produit lorsqu'il est injecté seul par voie intraveineuse.

MATERIEL ET METHODE

Cette étude a été réalisée chez 14 patients chirurgicaux, des deux sexes, dont l'accord, pour l'investigation clinique, a été obtenu la veille de l'opération. On trouve dans ce groupe de malades 8 femmes et 6 hommes, âgés de 49 à 90 ans, dont la moyenne d'âge se situe à 67 ans.

L'examen clinique pré-opératoire et les différents résultats du laboratoire ont permis d'exclure de l'étude les patients qui présentaient une pathologie importante, associée à leur affection chirurgicale, hormis bien sûr une certaine pathologie inhérente à l'âge avancé de nos malades.

Afin d'éviter toute interaction médicamenteuse avec les analgésiques ou les hypnosédatifs, les patients reçoivent seulement en prémédication 0,5 mg de sulfate d'atropine, 45 minutes avant l'anesthésie.

Dès son arrivée en salle d'anesthésie, le patient est installé le plus confortablement possible et l'on procède à la mise en place de l'appareillage nécessaire à la mesure des différents paramètres.

Nous avons donc enregistré, mesuré et calculé les paramètres suivants :

- l'électrocardiogramme et la fréquence cardiaque par une dérivation périphérique standard ;
- les pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne par un cathéter artériel de type Seldicath, modifié selon

Grandjean, placé sous anesthésie locale dans une artère radiale et relié à une tête de pression Statham connectée à un électromanomètre et un enregistreur ;

- la pression dans l'artère pulmonaire au moyen d'un cathéter de Swan-Ganz, modèle 93/113/7F, monté à travers la veine basilique et placé dans l'artère pulmonaire ;
- le débit cardiaque par la méthode de thermodilution (9) avec un "Swan-Ganz Flow Directed Thermodilution Catheter" et un "Thermodilution Cardiac Output Computer", modèle 5500 de la maison Edwards Laboratories ;
- la résistance vasculaire périphérique totale (RVPT) calculée selon la formule :

$$\text{R.V.P.T.} = \frac{\text{Press. art. } \bar{m} \text{ (mmHg)} \times 80}{\text{débit cardiaque (l/min.)}} \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$$

- le volume d'éjection systolique est calculé :

$$\frac{\text{débit cardiaque (l/min.)}}{\text{fréquence cardiaque/min.}}$$
- les PO_2 , PCO_2 et pH du sang artériel prélevé au niveau de l'artère radiale, par un pH-mètre PHM27 et moniteur des gaz PHA-927 Radiomètre avec électrode pour pH, PCO_2 et PO_2 .

Les patients ainsi préparés et installés restent calmes durant 15-20 minutes avant le début de l'anesthésie. Cette période permet l'enregistrement et la mesure des différents paramètres dont les moyennes représentent les valeurs de contrôle pré-anesthésique.

L'induction anesthésique est alors obtenue par l'injection intraveineuse de l'Etomidate dans une veine du dos de la main, à la dose de 0,20 mg/kg de poids, injectée en 30 secondes. Les différentes mesures des paramètres cardiovasculaires étudiés sont ensuite effectuées à la première, troisième et cinquième minute après l'injection du produit, alors que les patients respirent spontanément à l'air ambiant.

Le traitement des informations recueillies a été effectué par méthode statistique. Les résultats fournis sont les moyennes de 14 observations pour chaque paramètre. Afin d'apprécier la fidélité des mesures, chaque valeur est accompagnée de l'écart réduit (S.E.M.), calculé à partir de la variance des 14 valeurs. De même, le student t-test, appliqué à la comparaison des moyennes de deux séries de mesures, a été utilisé pour l'étude du degré de signification des variations observées. Cette étude statistique a été largement facilitée par l'utilisation du calculateur programmable Hewlett-Packard HP-65.

RESULTATS

Remarques générales

L'injection intraveineuse en 30 secondes de 0,20 mg/kg d'Etomidate entraîne l'induction anesthésique dans les 10 secondes qui suivent la fin de l'injection. Il s'agit d'un sommeil profond avec abolition des réflexes pupillaires et cornéens.

Cliniquement, la respiration ne semble pas affectée après l'injection du produit. Par contre, 9 sur les 14 patients étudiés ont présenté des mouvements myocloniques d'importance variable pour chacun des malades. Ces mouvements se trouvent exacerbés par la moindre stimulation algogène démontrant ainsi l'absence d'effet analgésique du produit.

Quant à la durée d'action de l'Etomidate, elle est très brève et les premiers signes du réveil, pour la dose utilisée, apparaissent dans les 6-8 minutes. Le réveil est excellent et cliniquement complet, sans effet secondaire post-anesthésique. L'amnésie entraînée par l'injection de l'Etomidate paraît totale et il n'y a pas eu de phénomène de mémorisation désagréable. Signalons aussi l'absence de nausées et de vomissements ainsi que de phénomènes psychomimétiques. Enfin, il faut mentionner que, très souvent, le patient réagit, au moment de l'injection et se plaint d'une sensation de brûlure au lieu de l'injection.

Système cardio-vasculaire

L'image globale des résultats obtenus pour les divers paramètres cardio-vasculaires étudiés, avant et après l'injection intraveineuse de 0,20 mg/kg d'Etomidate, est représentée aux tableaux 1 et 2. Afin d'apprécier l'importance des modifications hémodynamiques après l'injection du produit, chacune des valeurs post-anesthésiques a été comparée à celles enregistrées durant la période pré-anesthésique qui représentent la valeur de contrôle.

A. Les pressions systémiques : les valeurs moyennes ($\pm$ SEM) des pressions systolique et diastolique, enregistrées au cours de l'étude, sont représentées à la figure 1. Comme on peut le voir après injection intraveineuse d'Etomidate, on assiste à un abaissement de la pression artérielle systolique qui est de l'ordre de 9 % entre la première et la troisième minute avec tendance à l'augmentation par la suite. L'abaissement observé pour la pression diastolique se fait dans le même sens, mais de façon moins prononcée et il n'est que de 7 % à la troisième minute après injection du produit. A signaler qu'aucune perfusion de liquide n'est administrée durant cette période afin d'éviter toute modification hémodynamique par un apport volémique.

B. La pression moyenne dans l'artère pulmonaire reste relativement stable après l'injection d'Etomidate et la discrète diminution de 7 %, observée 3 minutes après, n'est pas statistiquement significative (fig. 2).

C. La fréquence cardiaque est restée remarquablement stable durant notre expérimentation avec une très discrète tendance à l'accélération (2,8 %), mais de façon négligeable et non significative (fig. 3).

D. Le débit cardiaque diminue de façon modeste et peu significative chez nos malades (7,6 %) avec tendance à l'amélioration vers la troisième minute après l'injection (fig. 4). Il en est de même pour le volume d'éjection systolique puisqu'il est calculé à partir du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque qui, elle-même, est restée inchangée (fig. 4).

E. La résistance vasculaire périphérique totale n'a pratiquement pas été modifiée après l'injection intraveineuse d'Etomidate et la très faible diminution de 3 % observée vers la troisième minute est négligeable et non significative (fig. 5).

Enfin, les gazométries sanguines artérielle et le pH, effectués de façon régulière, ont montré des valeurs dans les limites normales tout au long de l'étude.

DISCUSSION

Avant l'analyse des effets cardio-vasculaires de l'Etomidate, certaines remarques préliminaires s'imposent concernant les qualités anesthésiques du produit. Comme cela a été déjà démontré par d'autres auteurs (3, 11, 14), l'Eto- midate possède de puissantes qualités hypnotiques. En effet, l'injection intraveineuse d'une dose de 0,20 mg/kg de poids

entraîne un excellent effet hypnotique et l'induction anesthésique survient dans les 10 secondes qui suivent la fin de l'injection. Cette induction n'est pas suivie cliniquement par une dépression respiratoire, à part une fréquence respiratoire légèrement accélérée.

La durée d'action anesthésique de l'Etomidate, pour la dose utilisée, est de l'ordre de 6 minutes, alors qu'elle est légèrement inférieure pour Doenicke et col. (3) et Morgan et col. (14). D'autre part, il a été démontré que la durée d'action du produit peut être prolongée par des doses plus élevées et qu'en doublant la dose, on peut doubler sa durée d'action (3, 5). En ce qui concerne le réveil après injection intraveineuse d'Etomidate, il est cliniquement excellent.

Toutefois, il faut signaler certains effets secondaires que nous avons constatés, ainsi que la majorité des auteurs et en particulier des mouvements myocloniques survenant avec l'induction anesthésique, et qui semblent exacerbés par la moindre stimulation algogène (3, 5, 13, 14). Pour Doenicke et col., ces myoclonies peuvent être à l'origine d'une libération du contrôle cortical sur les structures sous-corticales, diencéphaliques (5), ou d'une stimulation directe sur ces dernières. Chez l'animal, les mouvements ataxiques seraient directement en rapport avec la vitesse d'infusion du produit et non pas avec la dose totale (11). Pour Doenicke, l'incidence et l'importance de ces mouvements peuvent être nettement diminuées par une prémédication au Diazépam (5).

Enfin, il faut aussi signaler l'absence d'action analgésique du produit et la nécessité de lui associer un analgésique afin de permettre la réalisation d'actes chirurgicaux douloureux.

En ce qui concerne les effets cardio-vasculaires du produit, l'expérimentation animale d'abord (10, 19) et les premières études humaines ensuite (2, 3, 4, 13) semblent reconnaître au produit une action hémodynamique peu importante.

Les résultats enregistrés chez nos malades confirment dans l'ensemble l'absence d'effet cardio-vasculaire important du produit. En effet, l'abaissement des pressions systolique (9,2 %) et diastolique (9,3 %), quoique statistiquement significatif, n'est que de très peu d'importance clinique. Il faut aussi reconnaître que nos patients, non prémédiqués, se trouvent avant l'anesthésie dans un état de sympathicotonie dû à l'angoisse, l'appréhension et même à la mise en place de l'appareillage nécessaire aux diverses mesures effectuées. Le passage donc de l'état de veille à l'état de sommeil, en supprimant en partie du moins, le tonus sympathique, suffit à lui seul à expliquer la discrète diminution tensionnelle observée (1, 2). Doenicke et col. (4) n'ont pas observé de modification tensionnelle systémique chez des volontaires et il en est de même pour les patients de Kettler et col. (13). L'abaissement tensionnel observé ne peut être expliqué par la libération d'histamine puisque le taux plasmatique d'histamine reste stable après injection d'Etomidate (6).

La fréquence cardiaque est restée remarquablement stable et nous n'avons pas observé la modeste tachycardie initiale rapportée par Doenicke et col. (4), Kettler et col. (13). Aucune altération n'a été constatée sur le tracé électrocardiographique de nos malades.

La pression moyenne dans l'artère pulmonaire est également peu modifiée et la diminution de 1,25 mm Hg représentant 7 % d'abaissement à la troisième minute n'est pas statistiquement significative. Sur le plan clinique, le passage de la

pression moyenne de l'artère pulmonaire de 18 à 17 mm Hg n'a aucune signification.

Le débit cardiaque diminue de façon modeste chez nos malades, alors qu'il est légèrement augmenté chez les patients de Kettler et col. (13). L'abaissement enregistré dans notre série n'est pas cliniquement significatif, surtout lorsque l'on considère la marge d'erreur inhérente à la méthode de mesure du débit cardiaque par thermodilution (9). D'autre part, cette discrète diminution du débit cardiaque peut être également la conséquence du passage de l'état de veille à l'état de sommeil avec réduction notable du tonus sympathique et des pressions systémiques.

Des études portant sur la contractibilité du myocarde, aussi bien chez l'animal (10, 19), que chez l'homme (2, 13), confirment l'absence d'action inotrope négative de l'Etomidate sur le muscle cardiaque. Pour Kettler et col. (13), la consommation d'oxygène par le myocarde n'est pratiquement pas modifiée après injection d'Etomidate.

Le volume d'éjection systolique diminue également de façon modeste dans notre série et ces modifications sont parallèles à celles du débit cardiaque en présence d'une fréquence cardiaque restée remarquablement stable.

Quant à la résistance vasculaire périphérique totale, elle n'a pratiquement pas été modifiée au cours de notre étude, ce qui est en faveur de l'absence d'effet circulatoire périphérique du produit. L'abaissement de 3 % observé 3 minutes après l'injection de l'Etomidate n'est pas significatif, alors que pour les patients de Kettler et col. (13), et Brugmans et col. (2), la diminution de la résistance vasculaire périphérique est plus importante.

En conclusion, le nouvel agent anesthésique intraveineux, l'Etomidate, est doué de qualités hypnotiques certaines et par sa durée d'action et ses qualités de réveil, il peut être classé parmi les anesthésiques intraveineux de brève durée d'action. Les mouvements myocloniques qui accompagnent souvent le sommeil anesthésique sont les effets secondaires du produit qui méritent d'être retenus. Quant à l'action du produit sur l'hémodynamique en général, au vu de nos résultats et compte tenu de l'âge avancé de nos malades, on peut dire que l'Etomidate est l'anesthésique intraveineux qui entraîne les plus faibles perturbations hémodynamiques. Les modifications des divers paramètres observés sont modestes et cliniquement non significatives. Il est trop tôt pour se prononcer de façon définitive sur l'avenir de l'Etomidate en anesthésiologie, mais nous pensons que cette substance trouvera sa place dans notre arsenal thérapeutique.

ETOMIDATE : EFFETS CARDIO - VASCULAIRES

Observations	Valeurs de contrôle	Minutes après injection i.v. d'Etomidate		
		+ 1	+ 3	+ 5
TA systolique n = 14	137,21 ($\pm$ 3,85) mm Hg	124,57 ($\pm$ 4,42) ↓ 9,2 % **	124,36 ($\pm$ 4,34) ↓ 9,4 % ***	130,79 ($\pm$ 4,61) ↓ 4,7 %
TA diastolique n = 14	76,43 ($\pm$ 2,34) mm Hg	69,36 ($\pm$ 2,14) ↓ 9,3 % **	71,00 ($\pm$ 2,99) ↓ 7,1 % *	73,50 ($\pm$ 3,29) ↓ 1,8 %
TA moyenne n = 14	99,93 ($\pm$ 1,91) mm Hg	92,50 ($\pm$ 2,14) ↓ 7,4 % **	91,43 ($\pm$ 3,24) ↓ 8,5 % *	98,64 ($\pm$ 4,44) ↓ 1,3 %
Pression artère pulmonaire moyenne n = 14	18,00 ($\pm$ 1,45) mm Hg	17,50 ($\pm$ 1,37) ↓ 2,8 %	16,75 ($\pm$ 1,14) ↓ 7,0 %	17,93 ($\pm$ 1,34) ↓ 0,3 %

*** = $p < 0,0005$ ** = $p < 0,005$ * = $p < 0,05$

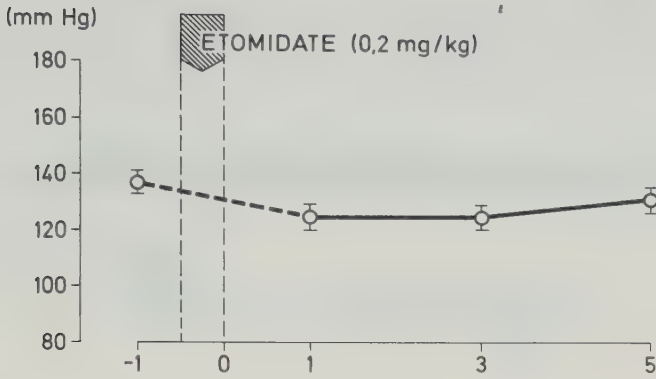
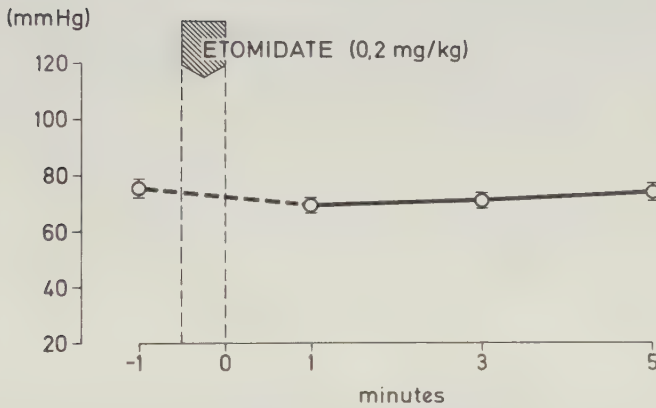
Tableau 1

ETOMIDATE : EFFETS CARDIO - VASCULAIRES

Observations	Valeurs de contrôle	Minutes après injection i.v. d'Etomidate		
		+ 1	+ 3	+ 5
Fréquence cardiaque n = 14	77,71 ($\pm$ 3,89) /min	79,93 ($\pm$ 3,43) ↑ 2,8 %	79,21 ($\pm$ 3,69) ↑ 1,9 %	78,00 ($\pm$ 4,12) ↑ 0,4 %
Débit cardiaque n = 14	5,69 ($\pm$ 0,24) l/min	5,26 ($\pm$ 0,23) ↓ 7,6 % **	5,36 ($\pm$ 0,28) ↓ 5,8 % *	5,83 ($\pm$ 0,32) ↑ 2,5 %
Volume d'éjection systolique n = 14	75,51 ($\pm$ 4,68) ml	67,22 ($\pm$ 3,86) ↓ 11,0 % **	69,26 ($\pm$ 4,27) ↓ 8,3 % *	76,19 ($\pm$ 5,35) ↑ 0,9 %
Résistance vasculaire périphérique totale n = 14	1441,57 ($\pm$ 74,52) dynes/sec/cm ⁻⁵	1442,86 ($\pm$ 63,73) ↑ 0,1 %	1398,64 ($\pm$ 85,84) ↓ 3 %	1386,79 ($\pm$ 69,17) ↓ 3,8 %

*** = p < 0,0005 ** = p < 0,005 * = p < 0,05

Tableau 2

TA systolique (n = 14)TA diastolique (n = 14)Fig. 1

Variations des valeurs moyennes ($\pm$ SEM) des pressions systolique et diastolique après injection de 0,2 mg/kg d'Etomidate (n = 14).

Pression artère pulmonaire moyenne (n = 14)

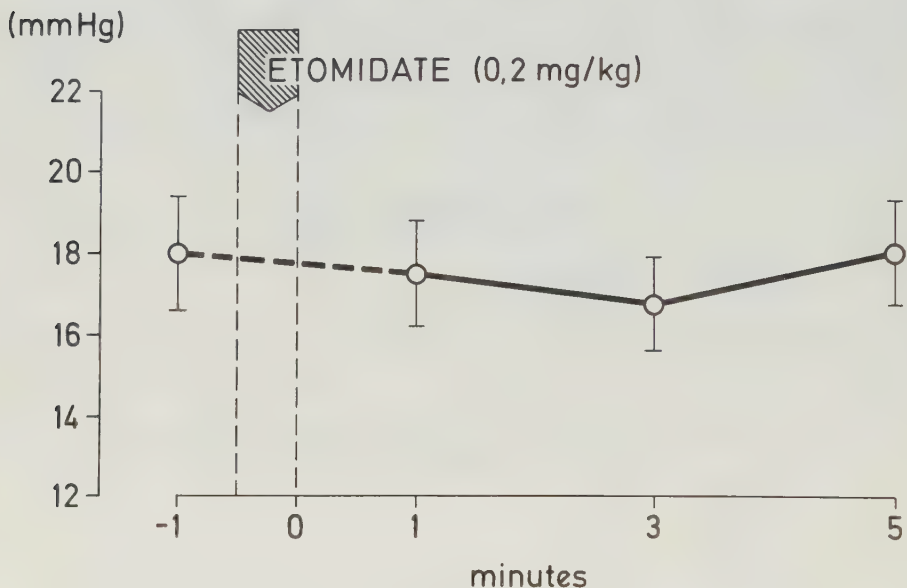


Fig. 2

Variations des valeurs moyennes ($\pm$ SEM) de la pression dans l'artère pulmonaire moyenne après injection de 0,2 mg/kg d'Etomidate (n = 14).

Fréquence cardiaque (n = 14)

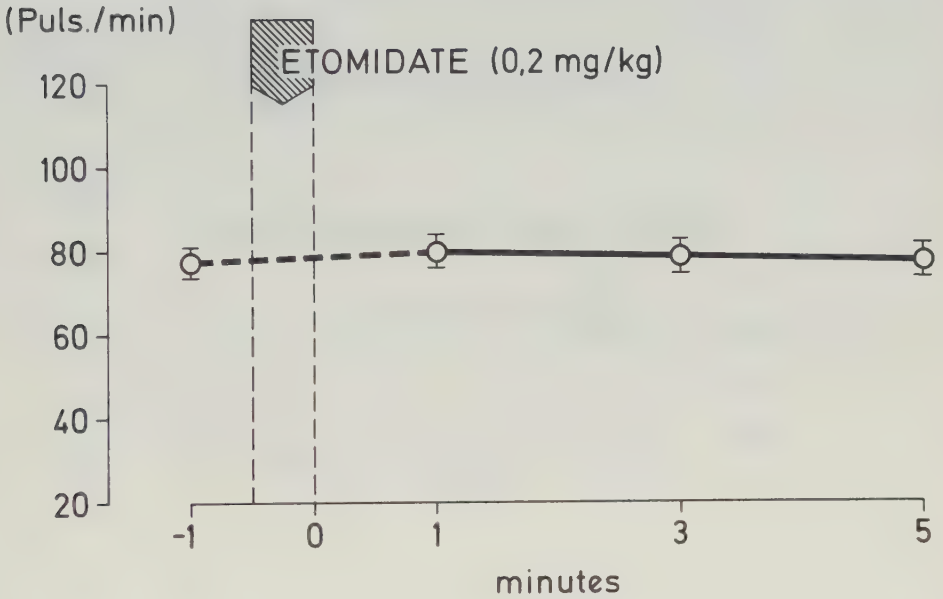
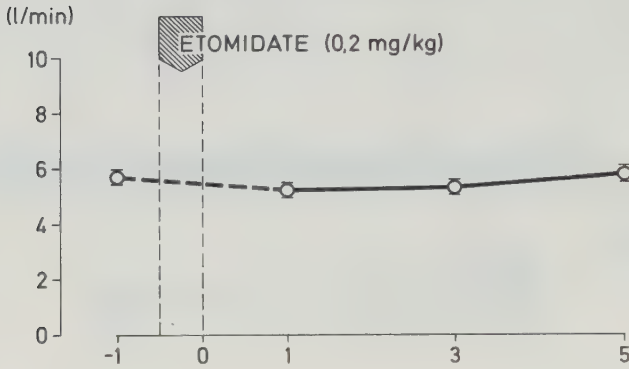


Fig. 3

Variations des valeurs moyennes ($\pm$ SEM) de la fréquence cardiaque après injection de 0,2 mg/kg d'Etomidate (n = 14).

Débit cardiaque (n = 14)



Volume d'éjection systolique (n = 14)

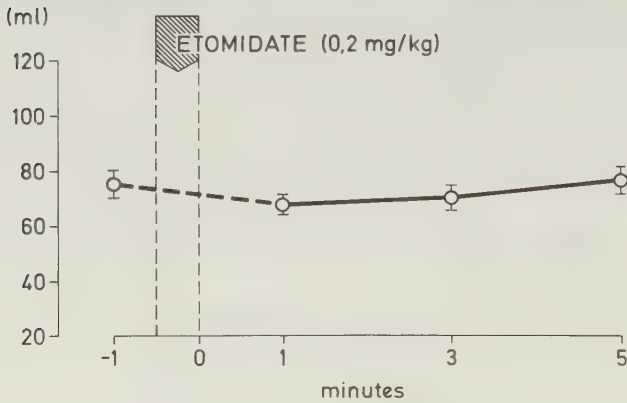


Fig. 4

Variations des valeurs moyennes ($\pm$ SEM) du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique après injection de 0,2 mg/kg d'Etomidate (n = 14).

Résistance vasculaire périphérique totale (n=14)

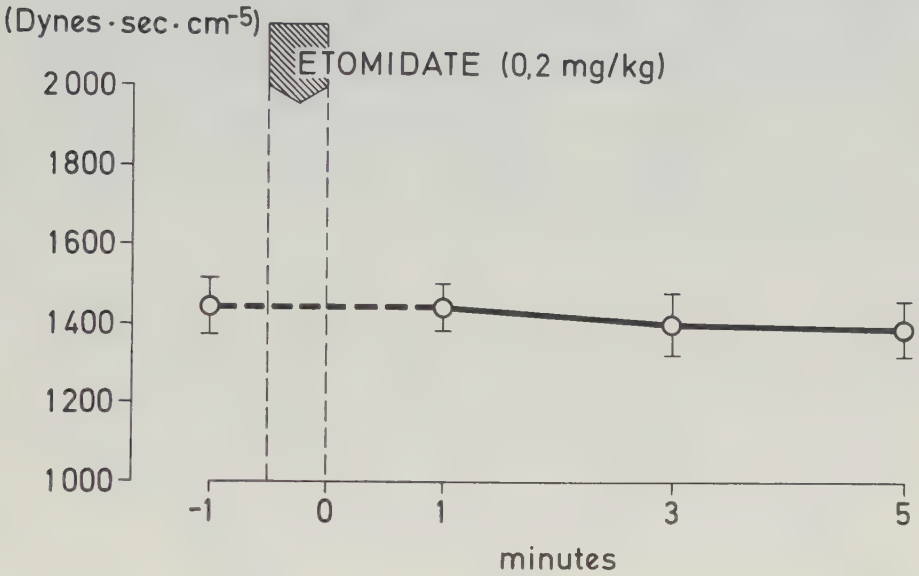


Fig. 5

Variations des valeurs moyennes ($\pm$ SEM) de la résistance vasculaire périphérique totale après injection de 0,2 mg/kg d'Etomidate (n = 14).

ACTION DE L'ETOMIDATE
SUR LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE

Résumé

Les effets cardio-vasculaires de l'Etomidate, injecté par voie intraveineuse à la dose de 0,2 mg/kg, ont été étudiés chez 14 patients chirurgicaux âgés de 49 à 90 ans.

L'induction du sommeil anesthésique survient dans les 10 secondes après l'injection et la durée moyenne de l'anesthésie est de 6 à 8 minutes.

L'injection de l'Etomidate entraîne une baisse peu significative de la pression artérielle moyenne (8,5 %), une négligeable accélération de la fréquence cardiaque (2,8 %) et une diminution non significative de la pression moyenne dans l'artère pulmonaire (7 %). Le débit cardiaque s'abaisse de façon modeste (7,6 %) et le volume d'éjection systolique diminue d'environ 10 %. Quant à la résistance vasculaire périphérique totale, elle montre une très discrète diminution de 3,8 %.

Au vu de nos résultats et par rapport aux autres anesthésiques utilisés habituellement pour l'induction, l'Etomidate semble être le produit qui entraîne les plus faibles perturbations hémodynamiques. Toutefois, certains de nos patients ont présenté des effets secondaires gênants et en particulier des mouvements myocloniques et une douleur au niveau de l'injection endoveineuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. BRISTOW, J.D., HONOUR, A.J., PICKERING, T.G., SLEIGHT, P. : Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovasc. Res.* 3, 476, 1969.
2. BRUGMANS, J., JAGENEAU, A., DENEFF, B. : Cardiovascular effects of Etomidate in normal man. Janssen Pharmaceutica. Section 10 : Clinical Research Reports 26490/3, March 1974.
3. DOENICKE, A. : Klinisch-experimentelle Untersuchungen und klinischer Erfahrungsbericht über ein neues i.v. applizierbares Narcoticum. Proceedings 6th International Anaesthesia Postgraduate Course, Vienna 21-25 mai 1973.
4. DOENICKE, A., GABANYI, D., LEMCE, H., SCHÜRK-BULICH, M. : Kreislaufverhalten und Myocardfunction nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotica ; Etomidate, Propanidid, Methohexital. *Anaesthesist* 23, 108-115, 1974.
5. DOENICKE, A., KUGLER, J., PENZEL, G., LAUB, M., KALMAR, L., KILLIAN, I., BEZECNY, H. : Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einen neuer Barbiturat-freien i.v. applizierbaren Hypnoticum. *Anaesthesist* 22, 357-366, 1973.
6. DOENICKE, A., LORENZ, W., BEIGL, R., BEZECNY, H., UHLIG, G., KALMAR, L., PRAETORIUS, B., MANN, G. : Histamine releases after intravenous application of short acting hypnotics. A comparison of etomidate, althesin (CT-1341) and propanidid. *Brit. J. Anaesth.* 45, 1097, 1973.
7. DOENICKE, A., WAGNER, E., BEETZ, K.H. : Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.m. Hypnotica (Propanidid, Etomidate und Methohexital). *Anaesthesist* 22, 353-356, 1973.
8. DUNDEE, J.W. : Comparison of the effects of Methohexital and Propanidid on the blood pressure. *Acta Anaesth. Scand. Suppl.* XVII, 51, 1965.
9. FASQUIER, R. : Validation expérimentale de la méthode de thermodilution appliquée à la mesure du débit cardiaque Thèse Paris 1974.
10. JAGENEAU, A.H.M., XHONNEUX, R., RENEMAN, R.S. : Cardiovascular effects on the intravenously injected short-acting hypnotics etomidate, methohexital and propanidid in anaesthetized dogs. Janssen Pharmaceutica, section II Biological Research Reports 26490/3, December 1973.

11. JANSSEN, P.A.J., NIEMEGEERS, C.J.E., SCHELLEKENS, K.H.I., LENAERTS, F.M. : Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(alpha-methyl-benzyl-7-imidazole-5-carboxylate (R 16659) a potent, short-acting und relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats.
Arzneimittel-Forschung (Drug Res.) Jahrgang 21 (8) 1234-1243, 1971.
12. JOHNSTONE, M., BARRON, P.T. : The cardiovascular effects of propanidid. Anaesthesia 23, 2, 1968.
13. KETTLER, D., SONNTAG, H., DONATH, V., REGENSBURGER, D., SCHENK, H.D. : Hämodynamik, Myocardiomechanik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter Narkoseeinleitung mit Etomidate. Anaesthesist 23, 116-121, 1974.
14. MORGAN, M., LUMBIEY, J., WHITWAN, J.G. : Etomidate, a new water-soluble non-barbiturate intravenous induction agent. Lancet April 26, 1975.
15. NIEMEGEERS, C.J.E., VAN NUETEN, J.M., JANSSEN, P.A.J. : Etomidate a potent non-barbiturate hypnotic. Abstract of papers indexes.
Federation of American Societies for Experimental Biology. 58th Annual Meeting, Atlantic City, New Jersey, April 7-12, 1974.
16. RIFAT, F., STAINIER, M., GEMPERLE, M., SZAPPANYOS, G. : L'Althesin utilisé comme agent anesthésique d'induction (rapport préliminaire).
Ann. Anesth. Franç. XIV, 6, Octobre-Novembre-Décembre 1973, 3.
17. RIFAT, K., STAINIER, M., GEMPERLE, M., SZAPPANYOS, G., HEMMER, M., WEISS, V. : Klinische Untersuchungen des Steroid-Anaestheticums CT-1341 (Althesin), Kardiovaskuläre und respiratorische Wirkungen.
Anaesthesist 24, 6-12, 1975.
18. TAYLOR, C., STOELTING, V.K. : Methohexital sodium, a new ultrashort barbiturate. Anesthesiology 21, 29, 1960.
19. VAN NUETEN, J.M. : Etomidate, a short-acting non-barbiturate hypnotic. Study on cardiac tissues and on smooth muscle preparations in vitro. Janssen Pharmaceutica section II, Biological Research Reports, R 26490, January 1974.

